

2021年 2月 2日配信【No.11】 <<配信枚数 2枚>>

卵巣がん転移を抑える新しいメカニズムの解明 セラミド合成酵素 2 の活性化で卵巣がん細胞の運動能低下

摂南大学(学長:荻田喜代一)薬学部の北谷和之講師と東北大学大学院医学系研究科の八重樫伸生教授、金沢医科大学総合医学研究所生命科学研領域の谷口真講師らの国際共同研究グループは、卵巣がんにおける転移の新たなメカニズムとして、脂質の1種であるセラミド^{注1}を生成するセラミド合成酵素 2 (CerS2)^{注2}ががん細胞の運動能および転移能を抑制することを新たに発見しました。

卵巣がんは婦人科の悪性腫瘍の中で最も予後が悪く、新たながん治療薬の開発が望まれています。

【本件のポイント】

- 卵巣がんは予後不良のがんであり、その原因としてがんの転移が深く関与している
- 高い転移性を示す卵巣がん細胞において、CerS2の発現量は低下していることが判明した
- がん細胞の運動能の促進は転移能を高めることが知られており、CerS2の活性を抑制すると、卵巣がん細胞の運動能は促進し、一方で、CerS2の活性を増強すると、運動能が抑制された
- CerS2によって生成される極長鎖 C_{24:1}-セラミド分子種が、卵巣がん細胞の運動能を低下させることで、がん転移を抑える可能性が判明した
- CerS2は、卵巣がんの新たなバイオマーカー・創薬標的となる可能性がある

本研究によって、CerS2は、卵巣がんの転移を抑える調節酵素である可能性が見い出されました。現在、がんの再発・転移を予測・コントロールすることは極めて困難ですが、今回明らかになった転移調節機構の解明によって、今後の卵巣がんの新たなバイオマーカー・治療薬の開発につながることを期待されます。

※詳細については別紙を参照ください。

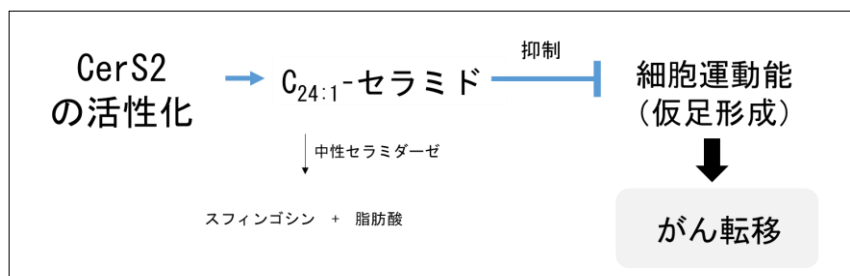


図: CerS2 の役割: CerS2 の活性を抑制することで C_{24:1}-セラミド量が減少し、卵巣がん細胞の運動能が促進されてがん転移を誘導する。

用語説明:

- 注1. セラミド: 生体膜を構成するスフィンゴ脂質群の一つであり、プログラム化細胞死や抗炎症応答などさまざまな生理作用の発現に関与している。
- 注2. セラミド合成酵素 2 (CerS2): セラミドを生成する酵素であり、これまでに6つのアイソフォーム (CerS1-6) が同定されている。この内、CerS2は極長鎖 C₂₄ または C_{24:1}-セラミド分子種の合成にかかわる。

■内容に関するお問い合わせ先

- ・摂南大学 薬学部 薬効薬理学研究室 講師 北谷 和之
TEL:072-800-1237 (不在の場合は広報室へ)
- ・東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野 非常勤講師 石橋ますみ
Eメール: masumi.ishibashi.d6@tohoku.ac.jp

■本件発信部署・取材のお申し込み先

- ・学校法人常翔学園 広報室 (担当: 坂上、大野) TEL:072-800-5371 携帯:090-3038-9892
- ・東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室 TEL:022-717-7891
Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp

【詳細な説明】

卵巣がんは婦人科悪性腫瘍の中で最も予後不良ながんであることが知られています。この予後不良を来す原因が転移です。このがん転移のメカニズムを解明することで、卵巣がんだけでなくさまざまながんに対する新たな治療薬の開発に大きく貢献できることが期待されます。

摂南大学薬学部薬効薬理学研究室の北谷和之講師らのグループは、これまでに生体構成分子であるスフィンゴ脂質セラミドとがんの関連について研究を行っています。今回、セラミド合成を担うセラミド合成酵素2 (CerS2) の発現量が転移性がん細胞において低下していること、また CerS2 の発現を抑えることで卵巣がん細胞の運動能と転移能が促進することを見出したことにより、CerS2 が抗転移性作用を示すことを明らかにしました。

次に、セラミドには炭素側鎖長の異なる複数の分子種が存在しており、そのうち CerS2 によって産生された極長鎖 $C_{24:1}$ -セラミドが、卵巣がん細胞の運動性を抑える分子種であることが新たに判明しました。 $C_{24:1}$ -セラミドは小胞体（細胞内小器官）で CerS2 の触媒作用により生成された後、細胞形質膜に移行します。このセラミドは、セラミド分解酵素セラミダーゼによって代謝分解されます。このセラミダーゼの活性を抑えると、 $C_{24:1}$ -セラミド量が上昇するとともに葉状仮足の形成（細胞運動性の指標）が抑えられる現象を捉えました。

以上より、がん転移を抑えるメカニズムに CerS2 とその代謝物である $C_{24:1}$ -セラミドがかかわっていることが今回新たに解明されました。

※ 1. 本成果は 2021 年 1 月 10 日に米国科学誌 *The FASEB Journal 2020* に掲載されました。

(DOI: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fj.202001504RR>)

※ 2. 支援: 本研究は日本学術振興会科学研究費(16K11125) の支援を受けて行われました。

以上